

· 综 述 ·

# 创伤后应激性高血糖的诊治进展

程 思 综述, 邓忠良 审校

(重庆医科大学附属第二医院骨科 400010)

**关键词:** 创伤和损伤; 高血糖症; 诊断; 治疗

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.33.035

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)33-3543-03

在外科临床中,部分非糖尿病患者,由于创伤、感染、出血、疼痛或手术等因素,引起急性血糖升高;而一些糖尿病患者创伤后血糖进行性升高,且难以控制,甚至出现酮症和糖尿病非酮症高渗性昏迷,严重影响疾病预后。这种由各种因素引起的高血糖,称为应激性高血糖症(stress hyperglycemia),临床上又称为创伤性高血糖。有研究证实随血糖升高,其创伤患者的感染率、病死率成倍增长<sup>[1-2]</sup>。创伤后高血糖已成为疾病预后不良的独立因素,也是外科危重症患者救治中极为重要的环节<sup>[3-4]</sup>。本文就创伤性高血糖的发病机制、对原发病的影响及诊治进展做一综述。

## 1 创伤对血糖的影响及机制

适当的应激对机体具有保护作用;过度应激,如严重创伤、大手术、疼痛和失血性休克可使神经-内分泌免疫网络发生紊乱,引起一系列神经-内分泌激素释放,最终导致糖、脂肪和蛋白质代谢紊乱。糖是整个代谢的中心,血糖的变化直接反映机体代谢状态。

创伤性高血糖是机体对创伤的一种过度应激反应,也是体内胰岛素生理功能受损的表现。其机制包括以下几个。(1)通过免疫-神经-内分泌轴、下丘脑-垂体-肾上腺轴、下丘脑-垂体-甲状腺轴等通路,引起应激性高血糖激素(胰高血糖素、肾上腺素及糖皮质激素)释放增加,导致肝脏葡萄糖动员增加、摄取降低,导致高血糖;通过交感-肾上腺髓质系统,导致分解激素释放,如儿茶酚胺、糖皮质激素、促生长激素、胰高血糖素等分泌增多,合成激素(胰岛素)分泌减少,造成血糖升高。(2)通过各种炎症介质级联反应,引起代谢反应紊乱。这些炎症介质包括肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )、组胺、前列腺素、缓激肽、P物质、白介素等,启动和影响碳水化合物代谢,加重血糖的升高<sup>[5-6]</sup>。(3)胰岛素抵抗(insulin resistanc, IR),这也是目前研究最多,并被认为是导致创伤性高血糖难治的主要原因。与 II 型糖尿病引起的胰岛素抵抗不同,创伤后胰岛素抵抗通常是一个急性过程,故又称急性胰岛素抵抗<sup>[7]</sup>。其机理为创伤后机体对胰岛素作用的敏感性下降和外周靶组织对葡萄糖利用障碍。具体表现为:病理性血糖升高、糖耐量异常、对常规剂量胰岛素治疗无效,甚至产生难以控制的高血糖。研究发现,外科手术、严重创伤、感染等危重症患者中普遍存在 IR,创伤越严重,IR 的程度也越明显。IR 发生机制十分复杂,具体机制至今还不十分清楚<sup>[8]</sup>,但推测与创伤后应激反应激素和炎症介质过渡释放有关<sup>[9]</sup>。有研究证实创伤引起的 IR 不同于定位在胰岛素受体(IRS)水平的 II 型糖尿病 IR,而是发生在受体后水平<sup>[10-11]</sup>,主要体现在肝脏、骨骼肌细胞,故又称为外周胰岛素抵抗<sup>[12]</sup>。此外,创伤后肝脏组织存在对胰岛素的低敏感性和低反应性<sup>[13]</sup>;创伤应激产生的糖皮质激素可降低胰岛素受体的亲和力,均可导致高胰岛素血症和胰岛素抵抗。

## 2 高血糖对创伤预后的影响

2007 年一份关于 896 例持续高血糖是否影响危重创伤患者预后的前瞻性研究结果表明创伤最初 1 周的高血糖与患者在 ICU 时间、通气时间、感染、死亡率显著相关<sup>[14]</sup>。Umpierrez 等<sup>[15]</sup>发现非糖尿病患者出现新发高血糖的病死亡率显著高于已知糖尿病组,分别为 16% 与 3%。众多研究结果表明,无论是糖尿病患者创伤后出现血糖进一步升高,还是非糖尿病患者在创伤、感染、手术等应激状况下,出现应激性高血糖以及类似糖尿病的症状,其发生围术期肺炎、手术切口感染风险明显增高,其死亡危险也随血糖的增高,呈阶梯样成倍增长。此外,创伤患者在创伤后发生高血糖对机体的影响不是局部的,而是全身的,其结果最终将导致机体内环境紊乱、自主神经功能紊乱、机体免疫功能下降。临床表现为:患者耐受力、抗感染力,心、肝和肾功能、创伤愈合能力全面下降。

## 3 创伤应激性高血糖的治疗策略

目前对创伤性高血糖的发病机制尚未完全明了,但针对创伤性高血糖治疗,国内外多个多中心对此进行研究,尤其针对创伤性糖尿病诊断标准、预防、血糖控制目标、方法等提出了一些指南和建议。

**3.1 关于诊断 应激性高血糖的诊断标准:** 创伤患者空腹血糖(葡萄糖氧化酶法)  $\geq 7.0$  mmol/L,两次以上随机血糖大于或等于 11.1 mmol/L,无糖尿病病史,即可诊断应激性高血糖或糖尿病。但需排除药物性高血糖、甲状腺功能亢进症、急性胰腺炎引起的一过性高血糖、内分泌肿瘤、放疗等因素引起的高血糖。

### 3.2 围术期血糖的处理

**3.2.1 预血糖处理** 外科患者术前常采用禁食、禁饮 6~8 h,而部分非糖尿病患者因手术时间过长或饥饿容易诱发 IR。因此,有作者建议术前给予足够的糖负荷,可减少 IR 发生<sup>[16]</sup>。(1)缩短术前禁食时间;(2)术前 2~3 h 口服或给予葡萄糖联合胰岛素注射治疗,以提高血中葡萄糖和胰岛素浓度,改变饥饿状态,能有效减轻术后 IR 的发生<sup>[17]</sup>;(3)联合肠内营养,减轻以 IR 为特征的围术期的应激反应。

**3.2.2 麻醉方式及药物选择** 以减轻手术疼痛、促进术后胃排空,缩短手术时间的麻醉方式为主。与全麻相比,硬膜外麻醉更能减少肾上腺释放激素,从而减轻术后疼痛和减少全身阿片类镇痛药用量,有利于胃排空、肠蠕动,使术后进食时间提前<sup>[18]</sup>;而心、脑、肾等疾病的大手术,全麻安全,可明显减轻患者术中术后痛苦。

**3.2.3 手术方式的选择** Kanno 等<sup>[19]</sup>(2009)对胃大部切除手术与腹腔镜手术进行比较,提示微创腹腔镜手术更能有效阻止血糖升高,并改善术后 IR。研究表明手术方式选择、手术时间长短和干扰范围对术后 IR 有明显的影响。因此,针对糖尿

病患者以及危重患者,在制定手术入路、术式选择应尽量采用微创手术的原则。

**3.2.4 营养** 根据创伤后应激机制,创伤后早期高代谢特点和机体状态,单纯肠外营养或单纯肠内营养均不适合危重患者。因此,早期肠外营养和肠内营养合理使用,可有效减少高血糖的发生和胰岛素的使用。以肠外营养提供允许性低热量的 60%,肠内营养以“量力而行”为原则,视胃肠功能而定,不加重其负担。

#### 4 胰岛素治疗

针对创伤性高血糖的治疗策略,已有较多的随机、双盲、对照、单、多中心临床试验研究,其中针对胰岛素强化治疗存在较大争议。支持胰岛素强化治疗主要来源于 Van den(2001 年)1 548 例外科术后患者分别接受强化胰岛素治疗(血糖控制在 6 mmol/L 水平)和常规胰岛素治疗(血糖超过 12 mmol/L,使用胰岛素)报道,结果表明强化胰岛素治疗可以使术后重症监护患者的死亡率减少 43%,脓毒症发病率、呼吸机使用率、肾功能衰竭及多发性神经疾病等并发症发生率下降约 40%~50%<sup>[20]</sup>。因此,认为胰岛素强化治疗在控制创伤、手术、感染后高血糖,降低外科患者的病死率有明显作用。而持反对意见来源于新英格兰杂志(2009)一组 6 104 例随机对照国际多中心临床研究,其结果表明胰岛素强化治疗严格控制血糖会增加 ICU 危重患者的病死率。该结果显示空腹血糖小于或等于 10 mmol/L 较目标血糖 4.5~6.0 mmol/L 更能降低病死率。因此认为对于危重患者不要将目标血糖范围控制过低<sup>[21-22]</sup>。为此,美国临床内分泌协会和美国糖尿病协会联合提出了适当控制住院患者高血糖水平的新指南。(1)对于持续性高血糖的危重患者,血糖大于或等于 10.0 mmol/L,开始进行胰岛素治疗;(2)对于已开始胰岛素治疗的多数危重患者,建议血糖控制范围在 7.8~10.0 mmol/L 为宜;(3)为达到并维持控制危重患者的血糖,首选静脉输注胰岛素;(4)有效的胰岛素输注计划应是安全、有效、低血糖发生率低;(5)为降低低血糖发生率、达到理想的血糖控制,对于静脉输注胰岛素患者频繁进行血糖监测很有必要。

**4.1 胰岛素用量** 胰岛素常规治疗是根据以往临床常规和实际血糖水平,给或不给予胰岛素。血糖水平控制在 12 mmol/L 以下即可。胰岛素强化治疗是根据患者病情、血糖水平及液体中血糖浓度计算胰岛素用量,一般情况下当血糖大于 12 mmol/L,胰岛素起始剂量 3 U/h;血糖 8.1~12 mmol/L,起始剂量 2 U/h;血糖 6.1~8.0 mmol/L,起始剂量 1 U/h,直至将血糖控制于 4.5~6.0 mmol/L。如血糖小于 3.9 mmol/L,停止使用胰岛素。

**4.2 疗程** 针对创伤性糖尿病,一般采用短期强化胰岛素治疗,尽早消除葡萄糖毒性、恢复 β 细胞功能,可使部分患者获得较长时间无需药物治疗的血糖稳定期。要求控制餐前血糖小于 6.1 mmol/L 和餐后血糖小于 8.0 mmol/L,共 14 d,然后停止使用胰岛素及其他降糖药,或进行序贯治疗或仅进行饮食调节。

#### 5 展 望

创伤性高血糖在外科临床工作中极为常见,已经成为影响创伤、外科手术和危重患者预后的重要因素。胰岛素抵抗是形成创伤性高血糖症重要机制。强化胰岛素治疗有助于创伤性糖尿病患者高血糖的控制,但如何有效控制高血糖,避免术后胰岛素抵抗及其带来的损害还有待于进一步研究。

#### 参考文献:

- [1] Dunham CM, Damiano AM, Wlles CE, et al. Post-traumatic multiple organ dysfunction syndrome--infection is an uncommon antecedent risk factor[J]. *Injury*, 1995, 26(6):373-378.
- [2] Mraovic B, Suh D, Jacovides C, et al. Pa, Perioperative Hyperglycemia and Postoperative Infection after Lower Limb Arthroplasty[J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2011, 5(2):412-418.
- [3] Bochicchio GV, Bochicchio KM, Joshi M, et al. Acute glucose elevation is highly predictive of infection and outcome in critically injured trauma patients[J]. *Ann Surg*, 2010, 252(4):597-602.
- [4] Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. intensive insulin therapy the surgical intensive care unit[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(19):1359-1367.
- [5] Aljada A, Ghanim H, Assian E, et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibits insulin-induced increase in endothelial nitric oxide synthase and reduces insulin receptor content and phosphorylation in human aortic endothelial cells[J]. *Metabolism*, 2002, 51(4):487-491.
- [6] 王占科, 胡新勇, 柴长春, 等. 创伤失血后多器官功能障碍综合征患者胰岛素抵抗和胰岛素分泌功能的变化及临床价值[J]. *中国危重病急救医学*, 2003, 15(1):43-44.
- [7] Li L, Messina L. Acute insulin resistance following injury[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2009, 20(9):429-435.
- [8] Cree MG, Wolfe RR. Postburn trauma insulin resistance and fat metabolism[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008, 294(1):E1-9.
- [9] Marik PE, Raghavan M. Stress hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis[J]. *Intensive Care Med*, 2004, 30(5):748-756.
- [10] Strommer L, Permert J, Arnelo U, et al. Skeletal muscle insulin resistance after trauma; insulin signaling and glucose transport[J]. *Am J Physiol*, 1998, 275(2 Pt 1):E351-358.
- [11] Ma Y, Toth B, Keeton AB, et al. Mechanisms of hemorrhage-induced hepatic insulin resistance; role of tumor necrosis factor-alpha[J]. *Endocrinology*, 2004, 145(11):5168-5176.
- [12] Pereira LO, Laneha AH Jr. Effect of insulin and contraction on glucose transport in skeletal muscle[J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2004, 84(1):1-27.
- [13] Ma Y, Wang P, Kuebler JF, et al. Hemorrhage induces the rapid development of hepatic insulin resistance[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2003, 284(1):G107-115.
- [14] Bochicchio G, Joshi M, Bochicchio KM, et al. Early hyperglycemic control is important in critically injured trauma patients[J]. *J Trauma*, 2007, 63(6):1353-1358
- [15] Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, et al. Hyperglycemia: An independent marker of in-hospital mortality in

- patients with undiagnosed diabete [J]. Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(3): 978-982.
- [16] De Aguilar-Nascimento JE, Perrone F, de Assuncao Prado LI. Preoperative fasting of 8 hours or 2 hours: what does evidence reveal? [J]. Rev Col Bras Cir, 2009, 36(4): 350-352.
- [17] Yamasaki K, Inagaki Y, Mochida S, et al. Effect of intraoperative acetated Ringer's solution with 1% glucose on glucose and protein metabolism [J]. J Anesth, 2010, 24(3): 426-431.
- [18] Donatelli F, Vavassori A, Bonfanti S, et al. Epidural anesthesia and analgesia decrease the postoperative incidence of insulin resistance in preoperative insulin-resistant subjects only [J]. Anesth Analg, 2007, 104(6): 1587-1593.
- [19] Kanno H, Kiyama T, Fujita I, et al. Laparoscopic surgery improves blood glucose homeostasis and insulin resistance
- following distal gastrectomy for cancer [J]. J Parenter Enteral Nutr, 2009, 33(6): 686-690.
- [20] van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients [J]. N Engl J Med, 2001, 345(19): 1359-1367.
- [21] Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU [J]. N Engl J Med, 2006, 354(5): 449-461.
- [22] NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients [J]. N Engl J Med, 2009, 360(13): 1283-1297.

(收稿日期: 2012-05-23 修回日期: 2012-07-19)

· 综 述 ·

## MMP-9 及其相关因子与宫颈癌\*

李婵玉 综述, 李力<sup>△</sup> 审校

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所妇产科中心, 重庆 400042)

**关键词:** 基质金属蛋白酶 9; 宫颈肿瘤; 肿瘤浸润; 肿瘤转移

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.33.036

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1671-8348(2012)33-3545-03

宫颈癌是全球女性常见的恶性肿瘤之一, 其占女性新增癌症患者的 9% (529 800), 癌症死亡总数的 8% (275 100)<sup>[1]</sup>。宫颈癌晚期死亡的主要原因之一就是癌细胞的浸润和转移。肿瘤细胞侵袭和转移的步骤之一是对细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的降解, 而 ECM 降解的关键酶是基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)。MMPs 家族, 尤其是 MMP-2 和 MMP-9 在肿瘤的侵袭和转移过程中起重要作用<sup>[2]</sup>。No 等<sup>[3]</sup>通过对多种妇科恶性肿瘤组织中 MMPs 的研究, 发现 MMP-9 与宫颈癌的关系最为密切, 其参与了 ECM 的降解过程, 从而促进宫颈癌的浸润和转移。近些年来宫颈癌方面的研究不再集中于对 MMP-9 的单独研究, 而是研究某分子对 MMP-9 的调控作用, 从而为宫颈癌的诊断提供更好的分子生物学指标, 也为宫颈癌的靶向治疗展示更广阔的前景。

### 1 MMPs 的生物学特征

MMPs 是一类钙离子和锌离子依赖性蛋白酶家族, 可降解多种 ECM 成分。它在胚胎发育、机体结缔组织的降解和重建、创伤修复、炎性反应以及肿瘤扩散转移等过程中都发挥着重要的作用。目前发现的 MMPs 有 23 种<sup>[4]</sup>, 根据其结构和特异性底物的不同可分为膜型 MMPs 和分泌型 MMPs。

MMPs 是一种几乎能降解所有 ECM 成分的蛋白水解酶, 包括血管基底膜。在活体组织中, MMPs 的活性可被基质金属蛋白酶抑制剂 (tissue inhibitors of matrix metalloproteinase, TIMPs) 抑制。几乎所有人类恶性肿瘤内部和周围组织中都有 MMPs 的活性增强或表达增高。

MMP-9 又称明胶酶 B, 是由多种细胞分泌的糖化蛋白, 在

MMPs 家族中相对分子质量最大。其基因位于染色体 20q12-q13 上, 由 13 个外显子和 9 个内含子组成。MMP-9 蛋白结构的 N 端是缩氨酸<sup>[5]</sup>, 结合辅助因子锌离子的催化部位在蛋白质中部, 该部位被前缩氨酸区域控制。MMP-9 首先以酶原 (proenzyme) 的形式在细胞内合成并被分泌到细胞外, 然后经过一系列复杂的过程被激活, 最终产生各种生物学效应。其中 MMP-9 之所以能保持酶的原型是由富含半胱氨酸酶原的前缩氨酸区域来控制的。

MMP-9 的活性受转录水平的基因表达、酶原分泌和酶原激活及抑制剂抑制 3 个水平的调控。一旦调节不平衡, 就可能导致肿瘤细胞侵袭、转移<sup>[6]</sup>。

### 2 MMP-9 与宫颈癌

肿瘤的侵袭转移是一个主动的过程, 在宫颈癌中也不例外。MMP-9 酶原被激活后形成 IV 型胶原酶, 有降解、破坏邻近肿瘤表面的细胞外基质和血管壁基底膜的作用, 同时通过促进血管内皮细胞的出芽导致毛细血管新生, 二者共同促进肿瘤侵袭和转移<sup>[7]</sup>。肿瘤的发生、浸润和转移, 必须要有 2 个或 2 个以上功能不同的癌基因同时被异常激活, 并且在时间和空间上相互配合<sup>[8]</sup>。

大量研究表明, MMPs 对肿瘤的侵袭和转移起着非常重要的作用, MMP-9 的主要作用是降解基底膜的 IV 型胶原, 同时还可以促进肿瘤的生长, 减少凋亡, 促进肿瘤血管的生成<sup>[9]</sup>。在肿瘤血管生成过程中, MMPs 是一个重要的正调控因子, 尤其是 MMP-9、MMP-2 具有直接的促血管生成作用, 同时还可以和其他肿瘤因子共同作用, 如一氧化碳合酶、血管内皮生长